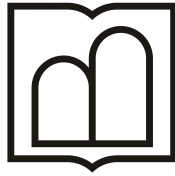


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل

دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت دریافت درجه دکترای حرفه ای پزشکی

عنوان:

بررسی غلظت پلاسمایی آنزیم آمین اکسیداز
حاوی مس در بیماران مبتلا به دیسمنوره

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر مجتبی امانی

استاد مشاور:

سرکار خانم دکتر گیتی رحیمی

جناب آقای دکتر غلامحسین اتحاد

نگارش:

نیکو خیرجوئی

تاریخ دفاع پایان نامه:

۱۳۹۲

شماره پایان نامه:



تقدیم به:

پدر و مادر بزرگووارم، بزرگترین معلمین و تنها روشنگران مسیر زندگی‌ام که تمام زندگی‌ام را مادیون آرامش و عشق این فرشتگان مهربان هستم.

تقدیم به امید و باور لحظه لحظه‌ی عمرم، تنها بهانه‌ی زندگی‌ام، همسر مهربانم که جرات زندگی کردن و توان محکم ایستادن را به من هدیه کرده است. تقدیم به دستان مهربانت.

تقدیم به تکیه‌گاه همیشه‌ام، برادر ارجمندم که وجودش شادی‌بخش و صفایش مایه‌ی آرامش من است.

با سپاس و ستایش فراوان از

درگاه حق تعالی که توان زیستن و توفیق خدمتی هرچند کوچک را به من حقیر ارزانی فرمود.

استاد فرزانه جناب آقای دکتر مجتبی امانی که بنده را مفتخر نموده و راهنمایی اینجانب را در این پژوهش برعهده گرفتند.

اساتید ارجمندم، سرکار خانم دکتر گیتی رحیمی و جناب آقای غلامحسین اتحاد که مشاوران همواره‌ی بنده در این مهم بودند.

اساتید گرامی که قبول زحمت فرموده و داوری این پژوهش را متقبل شدند.

استاد گرامی جناب آقای محمدنیا که قبول زحمت فرموده و بنده را در امر ویرایش نهایی پژوهش یاری فرمودند.

سرکار خانم الهام رستم‌پور، جناب آقای ارشدزاده، جناب آقای سراج ماهر، جناب آقای بزاز و یکایک همکاران در آزمایشگاه بیمارستان امام خمینی که در این مسیر بنده را همراهی و همیاری نمودند.

چکیده

مقدمه و هدف:

دیسمنوره اولیه درغیاب بیماری‌های مشخص لگنی یکی از شایعترین شکایات طب زنان می باشد. علت دیسمنوره اولیه هنوز به خوبی شناخته نشده ولی آنچه مشخص است این است که پروستاگلاندین‌ها نقش مهمی در وقوع آن دارند. پروستاگلاندین‌ها متابولیت‌های اسیدآراشیدونیک از مسیر سیکلواکسیژناز (COX-2) می‌باشند. تخمک‌گذاری و قاعدگی، هر دو به عنوان رویدادی التهابی توصیف می‌شوند. از اعمال مهم پاسخ التهابی، فعال شدن و فراخوانی لوکوسیت‌ها به محل است. ازجملهی وقایع فراخوانی لوکوسیت‌ها از لومن عروقی حاشیه نشینی و اتصال به اندوتلیوم و غلتیدن در طول دیواره‌ی رگ است. پروتئین اتصال عروقی-۱ (SSAO یا svAP-1) یک القاگر التهابی بوده و در تنظیم مهاجرت لوکوسیت‌ها نقش دارد. همچنین در مطالعات نشان داده‌اند که متابولیت‌های متابولیزه شده توسط SSAO از جمله هیدروژن پراکسید، فرمالدئید و بنزالدئید می‌توانند $\text{TNF-}\alpha$ و NO القا شده توسط لیپوپلی ساکاریدها و بیان COX-2 و در نتیجه تولید پروستاگلاندین‌ها را کاهش دهند. در این مطالعه هدف ما ارزیابی به منظور مقایسه در بیماران مبتلا به دیسمنوره و افراد سالم بود.

مواد و روش‌ها :

مطالعه‌ی حاضر از نوع مورد شاهده‌ی می‌باشد که بر روی دانشجویان دختر ساکن خوابگاه‌های دانشگاه علوم پزشکی اردبیل انجام شد و از پرسشنامه‌ای پیرامون مشخصات فردی و ویژگی‌های قاعدگی آزمودنی‌ها استفاده گردید. پس از مشخص شدن آزمودنی‌ها نمونه‌ی خون در روز اول و یا دوم از سیکل قاعدگی تهیه، سرم آن جدا و غلظت svAP-1 با روش ELISA تعیین شده سپس داده‌های حاصل به صورت نرم افزاری مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

نتایج :

میانگین سن، وزن، قد، شاخص توده‌ی بدنی، سن اولین قاعدگی در گروه شاهد و مورد اختلاف معنی داری با هم نداشتند. مقایسه‌ی غلظت آنزیم آمین اکسیداز در بین گروه کنترل و بیمار تفاوت معنی داری را از لحاظ آماری نشان نداد.

نتیجه گیری :

نتایج این مطالعه نشان داد که ارتباط معنی داری بین غلظت آنزیم آمین اکسیداز حاوی مس با سن، قد، وزن، شاخص توده‌ی بدنی و خصوصیات قاعدگی و علائم همراه دیسمنوره وجود ندارد.

کلمات کلیدی :

دیسمنوره؛ آنزیم آمین اکسیداز حاوی مس؛ پروستاگلاندین؛ اسیدآراشیدونیک.

فهرست مطالب:

عنوان	صفحه
1-1- مقدمه و بیان مسئله:	۱
۱-۲-۱- تعریف واژه‌های کلیدی:	۳
۱-۲-۱- دیسمنوره اولیه:	۳
۱-۲-۱- آنزیم آمین اکسیداز حاوی مس (SSAO):	۳
۱-۲-۱- اسید آراشیدونیک:	۳
۱-۲-۱- پروستاگلاندین:	۳
۱-۳-۱- اهداف و فرضیات	۴
۱-۳-۱- هدف کلی:	۴
۱-۳-۱- اهداف اختصاصی	۴
۱-۴-۱- سوالات پژوهش و فرضیات تحقیق	۴
۱-۵-۱- هدف کاربردی:	۵
۱-۲-۱- دیسمنوره (Dysmenorrhea):	۷
۱-۲-۲- تظاهرات بالینی بیماری دیسمنوره:	۷
۱-۳-۲- اپیدمیولوژی:	۷
۱-۴-۲- مکانیسم بیماری:	۸
۱-۵-۲- بیوستز ایکوزانوئیدها:	۸
۱-۶-۲- نحوه‌ی ارزیابی بیماران مبتلا به دیسمنوره:	۱۲
۱-۷-۲- اطلاعات کمک کننده در تشخیص و افتراق بیماری دیسمنوره:	۱۲
۱-۸-۲- فاکتورهای خطر مرتبط با دیسمنوره	۱۳

- ۹-۲- تشخیصهای افتراقی مطرح در دیسمنوره:..... ۱۴
- ۱۰-۲- درمان :..... ۱۴
- ۱-۱۰-۲- درمان خط اول:..... ۱۴
- ۲-۱۰-۲- درمان خط دوم:..... ۱۶
- ۳-۱۰-۲- تحریک الکتریکی عصب از طریق پوست :..... ۱۷
- ۴-۱۰-۲- روانپزشکی در درمان دیسمنوره :..... ۱۷
- ۵-۱۰-۲- سایر روشهای درمانی..... ۱۸
- ۱۱-۲- شکست درمان:..... ۱۹
- ۱۲-۲- نظریات جدید در مورد درد :..... ۱۹
- ۱۳-۲- متابولیت‌های اسید آراشیدونیک: پروستاگلاندینها، لکوترینها و لیپوکسینها..... ۲۰
- ۱۴-۲- مسیر سیکلواکسیژناز :..... ۲۱
- ۱۵-۲- VAP-1 یک مولکول دو عملکردی است :..... ۲۳
- ۱۶-۲- پروتئین اتصال عروقی-۱ :..... ۲۴
- (شکل ۵-۲) : خلاصه‌ای از نقش احتمالی SSAO در دیواره عروقی]..... ۲۶
- ۱۷-۲- کشف VAP-1 :..... ۲۶
- ۱۸-۲- ساختار VAP-1 :..... ۲۷
- ۱۹-۲- مکانیسم فعالیت VAP-1 :..... ۲۸
- ۲۰-۲- VAP-1 یک مولکول چسبنده است :..... ۲۹
- ۱-۳- نوع پژوهش :..... ۳۱
- ۲-۳- جمعیت مورد مطالعه :..... ۳۱
- ۳-۳- نمونه برداری و روش نمونه گیری :..... ۳۱
- ۴-۳- مواد شیمیایی و دستگاههای مورد استفاده :..... ۳۲

۳-۵- روش انجام آزمایش.....	۳۳
۳-۵-۱- اندازه گیری غلظت سرمی VAP-1.....	۳۳
۳-۶- معرفیهای مورد استفاده، محتویات و مقادیر.....	۳۸
۳-۶-۱- معرفیهای مورد نیاز برای یک کیت Human sVAP-1 ELISA BMS259 (96 test).....	۳۹
۳-۷- پرسشنامه پایان نامه تحقیقاتی بررسی سطح سرمی آنزیم SSAO در دیسمنوره.....	۴۰
۴-۱- ویژگیهای افراد مورد مطالعه و نتایج.....	۴۴
۴-۲- منحنی استاندارد آنزیم human sVAP-1:.....	۴۵
۵-۱- بحث و نتیجه گیری:.....	۵۳
۵-۲- پیشنهادات جهت مطالعات آینده:.....	۵۷

فهرست علائم اختصاری

PG :Prostaglandin

PG E₂:Prostaglandin E₂

PGF_{2α} : Prostaglandin F_{2α}

TXA₂ :Thromboxane A₂

COX₁ :Cyclooxygenase-1

COX₂ :Cyclooxygenase-2

OCP :Oral Contraceptive Pill

NSAIDs :NonSteroidal Anti-Inflammatory Drugs

TENS :Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation

FAD :Flavin Adenine Dinucleotide

AOC :Amin Oxidase Copper containing

VAP-1 :Vascular Adhesion Protein-1

HEV :High Endothelial Venules

SSAO :Semicarbazide Sensitive Amino Oxidase

TPQ :Three hydroxy Phenyl Quinone

TMB : Tetra Methyl-Benzidine

BMI : Body Mass Index

ELISA :Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

SD :Standard Deviation

AA :Acid Arachidonic

LPS :Lipopoly Saccharide

NO :Nitric Oxide

TNF-α :Thrombose Necrotizing Factor-α

MA :Methyl Amine

BZA :Benzyl Amine

iNOS :induced Nitric Oxide Synthase

EPA :Eicosapentaenoic Acid

5-HPETE :5-Hydroxyperoxy-eicosatetranoic [acid]

فصل اول

طرح تحقیق

۱-۱- مقدمه و بیان مسئله :

دیسمنوره اولیه (Primary dysmenorrhea) یا قاعدگی دردناک در غیاب بیماری‌های مشخص لگنی یکی از شایع‌ترین شکایات در طب زنان می‌باشد که سبب کاهش کارایی به ویژه در زنان کارمند شده و موجب غیبت از محل کار و تحصیل می‌شود. بیش از ۵۰ درصد از زنانی که قاعده می‌شوند دچار قاعدگی دردناک هستند به طوریکه ۱۰ درصد از ایشان دارای دیسمنوره شدید بوده و در هر ماه ۱ تا ۳ روز از زندگی شان مختل می‌گردد. مطالعات مختلف شیوع دیسمنوره اولیه را متفاوت گزارش نموده اند، با این وجود شیوع آن از ۵۰ تا ۹۰ درصد تخمین زده شده است. دیسمنوره اولیه به طور مشخص هنگامی که دختران نوجوان به سیکل‌های تخمک گذاری می‌رسند آغاز می‌شود و شیوع آن در طول سال‌های نوجوانی افزایش یافته و سپس با بالا رفتن سن کاهش می‌یابد. دردهای دیسمنوره عمدتاً در بخش تحتانی شکم حس شده و به قسمت‌های داخلی ران‌ها تیر می‌کشد.[۱]

در نیمی از موارد علائم سیستمیک نظیر تهوع و استفراغ، اسهال، خستگی، تحریک پذیری و سرگیجه نیز وجود دارند. علائم چند ساعت قبل از شروع قاعدگی یا همزمان با آن شروع شده و در ۴۸-۲۴ ساعت اول ادامه می‌یابند. در روز اول درد بیشترین شدت را داشته و به ندرت بیش از یک روز به طول می‌انجامد. علت دیسمنوره اولیه هنوز به خوبی شناخته نشده است و آنچه مشخص است این است که پروستاگلاندین‌ها (Prostaglandin) نقش مهمی در وقوع آن دارند و اکثر علائم آن را می‌توان با فعالیت پروستاگلاندین‌ها توجیه کرد. وجود سطح بالای پروستاگلاندین در اندومترיום و خون قاعدگی مبتلایان به دیسمنوره اولیه نیز اثبات شده است. گرچه دیسمنوره‌ی اولیه تهدید کننده‌ی زندگی فرد نمی‌باشد ولی کیفیت زندگی زنان را تحت تاثیر قرار داده و در موارد شدید سبب ناتوانی و عدم کارایی می‌شود.[۲]

مدارک بسیاری وجود دارند که نشان می‌دهند تولید و ترشح غیر نرمال یا زیاد پروستاگلوئید و ایکوزانوئید اندومتری در بسیاری از زنان مبتلا به دیسمنوره اولیه فعالیت غیرنرمال رحمی را افزایش داده و منجر به هیپوکسی و ایسکمی رحمی می‌شود. تشابه واضحی بین تظاهرات بالینی دیسمنوره اولیه و علائم ایجاد شده توسط پروستاگلاندین‌های با منشا خارجی E2 یا $F2\alpha$ وجود دارد. در هر دوی این شرایط، انقباضات رحمی رخ می‌دهد و اسهال، تهوع و استفراغ نیز به طور شایع بروز می‌کنند. همچنین اندازه گیری سطح پروستاگلاندین از بیوپسی اندومترال در فاز لوتئال و ترشحات حین قاعدگی، غلظت‌های بالاتر